

MEDISCH ONVERKLAARDE LICHAAMELIJKE KLACHTEN

Impact van hersen- en leerprocessen op symptoombeleving

K. BOGAERTS, I. VAN DIEST, O. VAN DEN BERGH

SAMENVATTING

In de huisartsenpraktijk vormen subjectieve symptoomrapporteringen door de patiënt een belangrijk onderdeel bij het stellen van een diagnose, waarbij impliciet uitgegaan wordt van een accurate interoceptie. Interoceptie is de manier waarop lichamelijke signalen door de hersenen verwerkt en bewust worden gemaakt. Deze traditionele opvatting van een een-op-eenrelatie tussen fysiologie en subjectieve klachtervaring kan echter in twijfel worden getrokken. Recent onderzoek rond interoceptie toont aan hoe sterk psychologische variabelen zoals leren, anticipatie en sociale context, verweven zijn met centrale en perifere fysiologische processen en hoe ze de uiteindelijke subjectieve symptoomervaring kunnen beïnvloeden. De benadering van medisch onverklaarde lichamelijke klachten als 'interoceptieve disfuncties' laat toe het dualistisch denken (ófwel psychisch ófwel lichamenlijk) te overstijgen, waardoor maatschappelijke stigmatisering van dit type klachten kan verdwijnen. Bovendien kan het nieuwe denkkader onderzoek naar meer efficiënte behandelingsvormen stimuleren.

Dit artikel is gebaseerd op de voordracht van K. Bogaerts tijdens de studiedag 'Psychosomatiek in de huisartsenpraktijk. Gesprekstraining voor huisartsen' van Domus Medica op 14 juni 2014 te Haasrode.

K. Bogaerts is verbonden aan de Faculteit Psychologie en Pedagogische Wetenschappen, KU Leuven en aan het multidisciplinair expertisecentrum Tumi Therapeutics;

I. Van Diest en O. Van den Bergh zijn verbonden aan de Faculteit Psychologie en Pedagogische Wetenschappen, KU Leuven.

Correspondentie: katleen.bogaerts@ppw.kuleuven.be

Belangenconflict: niets aangegeven

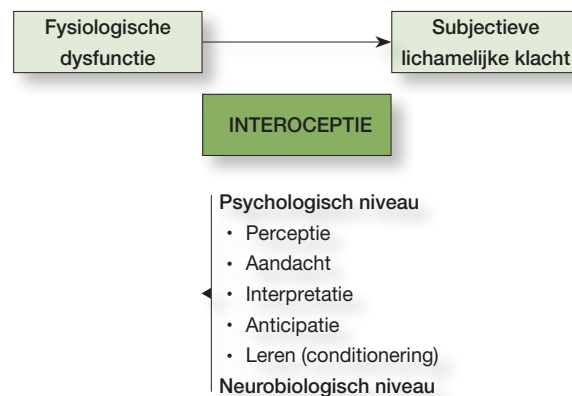
Bogaerts K, Van Diest I, Van den Bergh O. Medisch onverklaarde lichamelijke klachten. Impact van hersen- en leerprocessen op symptoombeleving. Huisarts Nu 2014;43:215-18.

INLEIDING

Wanneer patiënten met een ervaren lichamenlijk ongemak naar de arts stappen, zal de arts dit proberen terug te voeren naar een objectiveerbaar proces in het lichaam en dit vervolgens trachten te remediëren. De arts en patiënt verwachten dat de klacht daarna verdwijnt.

Indien deze 'mapping' van de klacht op een fysiologische disfunctie niet lukt, geraken zowel de arts als de patiënt al snel op de dool. Helaas is dit vaak het geval. Vijftientig tot vijftig percent van de patiënten in de eerstelijnszorg rapporteert klachten die niet terug te voeren zijn tot duidelijk omschreven fysiologische disfuncties.¹ In de tweedelijnszorg varieert het aantal tussen een derde en de helft naargelang het medische specialisme.² In die gevallen spreekt men vaak over 'medisch onverklaarde klachten' of MOK (in het Engels 'medically unexplained symptoms' of MUS), een term die, hoewel internationaal gezien nog steeds het meest gangbaar,

Figuur 1: Schema



om verschillende redenen slecht gekozen is.³ Niet alleen (re) introduceert deze term een onhoudbaar cartesiaans dualisme, hij suggereert bovendien dat zelfgerapporteerde lichamelijke klachten in de context van een lichamenlijke aandoening wél volledig 'medisch verklaard' zijn. Studies tonen evenwel aan dat het verband tussen zelfgerapporteerde klachten en relevante parameters van lichamenlijke disfunctie ook bij goedgekende lichamenlijke aandoeningen vaak zwak is en aanzienlijk kan variëren.⁴⁻⁵

Een eng biomedisch ziektemodel gaat voorbij aan het feit dat zelfgerapporteerde gezondheidsklachten steeds het resultaat zijn van een complexe integratie in de hersenen van afferente signalen uit het lichaam (*bottom-up*) en perceptueel cognitieve en affectieve (*top-down*) processen. Klachten zitten dus, ongeacht de aandoening, *altijd* 'tussen de oren'. Een groot aantal variabelen kan zowel de waarneming, interpretatie als de rapportering ervan beïnvloeden, waardoor de sterkte van het verband tussen een klacht en een objectieve meting van een lichamenlijke disfunctie erg kan wisselen van persoon tot persoon, maar naargelang de omstandigheden ook binnen één persoon.

INTEROCEPTIE EN SYMPTOOMPERCEPTIE

Perceptie van het inwendige lichaam

Neurobiologische onderzoeken brengen steeds beter in kaart hoe lichamenlijke signalen door de hersenen verwerkt worden.⁶ Een voornamelijk sensorische informatiestroom loopt via lagere structuren, bijvoorbeeld de dorsale hoorn van het ruggenmerg en de nucleus tractus solitarius naar de thalamus en verder naar de posterieure dorsale insula. Daar zou, in één topografische, modaliteitsspecifieke corticale representatie, een primair beeld van de toestand van het inwendige lichaam gevormd worden. Dit wordt vervolgens verwerkt in de rechter anterieure insula en leidt daar tot een subjectief bewustzijn van sensaties en gevoelens ('interoceptie').

KERNPUNTEN

De traditionele opvatting van een een-op-eenrelatie tussen fysiologie en subjectieve ervaring is niet langer houdbaar.

De subjectieve symptoomervaring is niet het resultaat van een rechtstreekse passieve registratie van objectieve perifere lichamelijke veranderingen, maar wordt sterk beïnvloed door 'top-down' hersenprocessen.

Medisch onverklaarde lichamelijke klachten kunnen best beschouwd worden als 'interoceptieve disfuncties'.

Leerprocessen (conditionering) vormen een belangrijk onderliggend mechanisme bij medisch onverklaarde lichamelijke klachten.

Meer aandacht in de behandeling van gezondheidsklachten aan de centrale verwerkingsprocessen van lichamelijke informatie kan de effectiviteit ten goede komen.

Interoceptie en emoties

Via thalamocorticale verbindingen met de anterieure cingulaire cortex krijgen deze sensorische signalen een affectief motivationele waarde die aanzet tot gedragsactivatie. Om die reden spreekt men van een 'homeostatische emotie': de ervaring van pijn, ademnood, dorst enzovoort omvat niet alleen een sensorische waarneming, maar vooral ook een gevoel van onaangenaamheid dat de motivatie vormt om in te grijpen (de hand wegtrekken, snakken naar adem, open lucht opzoeken,...).

Steeds duidelijker blijkt ook een bidirectionele invloed tussen emotie en interoceptie, die waarschijnlijk berust op gedeeltelijk overlappende banen.⁷ Mensen die bijvoorbeeld hun hartslag beter kunnen waarnemen, blijken ook intensere emoties te ervaren.⁸ Een angstige toestand versterkt de activatie in de rechter anterieure insula en de dorsale anterieure cingulaire cortex wanneer een gastro-intestinale prikkel wordt toegediend.⁹ Hogere corticale prefrontale regio's hebben verbindingen met de anterieure cingulaire cortex, het periaqueductale grijs en de hersenstam, waardoor een faciliterende of inhiberende modulatie van de interoceptieve sensaties mogelijk wordt gemaakt.⁹ Deze modulatie door executieve en emotieregulerende structuren wordt evenwel sterk beïnvloed door psychosociale stress en angst.¹⁰

Invloed van negatieve affectiviteit

Interoceptie, de waarneming van signalen uit het inwendige lichaam, kan dus sterk beïnvloed worden door emoties en emotieregulerende processen.

Een interessante vaststelling is dat er een robuuste correlatie (r 's van $\pm 0,40$) blijkt te bestaan tussen zelfgerapporteerde klachten en de persoonlijkheidstrekk 'negatieve affectiviteit'.¹¹ Deze trek is deels genetisch bepaald en verwijst naar een brede en stabiele dispositie om situaties als meer bedreigend in te schatten en om vaker negatieve gemoedstoestanden te ervaren.^{12,13} Hij berust wellicht op een overgevoelig systeem in de hersenen waarmee prikkels worden geëvalueerd en gaat gepaard met een deficiënte emotieregulatie.¹⁴

KLINISCHE IMPLICATIES**Somatische herinneringen**

De onderzoeksvoorbeelden tonen aan dat de relatie tussen lichamelijke disfuncties en de klachten die ermee correspon-

deren, erg veranderlijk is en beïnvloed wordt door kenmerken van de persoon in interactie met voorafgaande ervaringen met symptomen (*kader*).

Onder bepaalde omstandigheden die in het laboratorium gecreëerd kunnen worden, reflecteren de ervaren symptomen niet zozeer signalen uit het lichaam, maar processen die zich voordoen in de hersenen. Dit is met name het geval wanneer personen met hoge 'negatieve affectiviteit' milde tot matig sterke interoceptieve stimuli toegediend krijgen in aanwezigheid van stimuli die negatief affect induceren of contexten die eerder geassocieerd werden met klachtenepisodes.

Wanneer hoge 'negatieve affectiviteit'-proefpersonen habitudeel ook veel symptomen in het dagelijks leven ervaren, zijn kortdurende verhogingen van 'negatieve affectiviteit' dus al voldoende om een toename van ervaren lichamelijke klachten te ontlokken. We vermoeden dat hun ervaring van symptomen resulteert uit geactiveerde somatische herinneringen die niet adequaat geïnhibeerd worden en dus leiden tot 'somato-viscerale percepten'.

Cognitieve gedragstherapie

De recente onderzoeksbevindingen vormen ook de rationale voor behandelvormen die deze interoceptieprocessen positief kunnen beïnvloeden. De cognitieve gedragstherapie is volledig gefundeerd op de leertheorie (studie van conditioneringsprincipes) en werkt bijgevolg sterk in op een van de belangrijke onderliggende werkingsmechanismen bij 'medisch onverklaarde klachten'.

Verscheidende studies tonen gunstige effecten aan van cognitieve gedragstherapie op de activiteit in de interoceptieve hersengebieden bij patiënten met 'medisch onverklaarde klachten'.²³⁻²⁵ De GGZ-richtlijnen (Trimbos instituut) stellen dan ook dat cognitieve gedragstherapie steeds een onderdeel dient te zijn van het standaard medisch handelen bij somatisch onvoldoende verklaarde lichamelijke klachten.²⁶

BESPREKING**Invloed van hersenen op ontstaan van klachten**

Tallose gegevens wijzen erop dat naarmate de graad van 'negatieve affectiviteit' van een individu toeneemt, ook de hoeveelheid en intensiteit van ervaren lichamelijke klachten toeneemt zonder dat deze laatste een uitdrukking zijn van perifere fysiologische disfuncties. Dit blijkt bij gezonde niet-consulterende personen, maar ook bij patiënten die in de eerste lijn consulteren en bij patiënten met zogenaamde functionele syndromen.²⁷ Bij deze laatste groepen neemt een hoge graad van 'negatieve affectiviteit' de vorm aan van hogere psychiatrische comorbiditeit.

Aangezien 'negatieve affectiviteit' geassocieerd is met disfuncties in emotieregulatie en aangezien interoceptieve signalen in de loop van hun verwerking door de hersenen een belangrijke affectieve kwaliteit meekrijgen, is een belangrijke werkhypothese dat de subjectieve ervaring van klachten zonder aanwijsbaar verband met somatische disfuncties als 'interoceptieve disfuncties' beschouwd kunnen worden. Net zoals het visuele systeem zodanig gemaakt is dat in bepaalde contexten en prikkelconstellaties op een dwingende manier visuele illusies ontstaan, zo is het denkbaar dat interoceptieve

VERBAND TUSSEN NEGATIEVE AFFECTIVITEIT EN ZELFGERAPPORTEERDE KLACHTEN

Nocebo-effect: experiment met geurprikkels

Uit een reeks studies van onze onderzoeksgroep aan de KU Leuven (met een methode die we ontwikkelden om 'medisch onverklaarde klachten' te creëren in het laboratorium) is gebleken dat de trek 'negatieve affectiviteit' een belangrijke rol speelt in de samenhang tussen gezondheidsklachten en fysiologische disfuncties.

In deze experimenten werden allerlei klachten opgewekt (bv. sneller/dieper ademen, ademnood, druk op de borst, hartkloppingen, warmteopwellingen) door vrijwilligers lucht te laten inademen die verrijkt was met CO₂. Deze methode verandert de koolzuurspanning in het bloed en ontlokt klachten die vergelijkbaar zijn met wat men voelt als men de trap oploopt of hardloopt en die snel weer voorbijgaan wanneer gewone kamerlucht wordt ingeademd. In het laboratorium voegden we echter, in een reeks ademhalingsbeurten van elk twee minuten, een opvallende maar onschadelijke geur toe aan de met CO₂-verrijkte lucht.

In de daaropvolgende testfase zonder CO₂ werden gelijkaardige klachten gerapporteerd wanneer deze geur alleen werd aangeboden, een nocebo-effect dus. Dit nocebo-effect blijkt te berusten op de automatische activatie door de geurprikkels van de in het geheugen opgeslagen symptoomervaringen uit de eerdere leerfase (d.w.z. klassieke conditionering).

Opmerkelijk was dat dit nocebo-effect aanzienlijk sterker was bij personen met hoge 'negatieve affectiviteit'-scores, bij patiënten met medisch onverklaarde klachten en wanneer de geur affectief onaangenaam was. Na een week was dit effect nog steeds vaststelbaar, het bleek uit te breiden naar andere onaangename geuren, maar het kon ook weer worden afgeleerd.¹⁵⁻¹⁷

Interoceptieve accuraatheid:

experiment met gesloten zuurstofrijk circuit

Met een andere methode konden we voor elke persoon precies berekenen hoe sterk het verband was tussen hun ervaren klacht en de meting van de fysiologische veranderingen. We veroorzaakten variaties in de ademhaling en de koolzuurspanning in het bloed door proefpersonen te laten ademen in een gesloten zuurstofrijk circuit, terwijl we de deelnemers om de tien seconden lieten scoren hoe benauwd ze zich voelden.

Het verband tussen de ademhalingsparameters en de zelfgerapporteerde ervaring bleek beduidend zwakker bij personen die hoog scoorden voor 'negatieve affectiviteit' en veel klachten rapporteerden in hun dagelijks leven, in vergelijking tot controlegroepen met lage 'negatieve affectiviteit' en weinig lichamelijke klachten. Bovendien bleek deze verminderde 'interoceptieve accuraatheid' enkel op te gaan: 1) wanneer de zelfbeoordeelde ervaring als een klacht geformuleerd werd (benauwdheid) en niet wanneer ze op een neutrale manier verwoord werd (sneller/dieper ademen) en 2) bij zwakke tot matige, maar niet bij intense fysiologische veranderingen.

Deze verlaagde interoceptieve accuraatheid werd tevens vastgesteld in klinische patiëntengroepen met klachten zonder vaststelbare fysiologische disfuncties.¹⁸⁻²⁰ Wanneer we bovendien de toestand van negatieve affectiviteit manipuleerden door emotioneel beladen foto's te laten bekijken, nam bij hoge 'negatieve affectiviteit'-deelnemers met veel lichamelijke klachten het niveau van zelfgerapporteerde klachten toe. Dit stelden we ook vast bij patiënten met chronische vermoeidheid: wanneer we hun affectieve toestand manipuleerden, namen hun ervaren klachten toe naarmate hun emotionele toestand negatiever werd.^{21,22}

prikkels door de hersenen op een dwingende manier verwerkt worden tot een lichamelijke klacht.

Overstijging van dualistisch denken

Op die wijze wordt het mogelijk om gegevens uit symptoom-perceptieonderzoek op geïntegreerde wijze te verbinden met recente neurobiologische bevindingen en het dualistisch denken (óf psychisch óf lichamenlijk) te overstijgen, waardoor ook maatschappelijke stigmatisering van dit type klachten verbanen kan worden.²⁸

Er blijft bovendien plaats voor de rol van tot nog toe niet-ontdekte perifere en systemische lichamelijke disfuncties, maar ook dan blijft het een opdracht om exact te bepalen hoe groot deze rol is om de variatie van ervaren klachten te verklaren. Ons eigen onderzoek maakt immers duidelijk dat in de loop van opeenvolgende symptoomepisoden de sterkte van het verband tussen klachten en perifere disfuncties sterk kan veranderen: waar aanvankelijk een ervaren klacht zeer sterk verband houdt met een disfunctioneel proces in het lichaam, kan dit verband na verloop van tijd sterk verzwakken, terwijl andere factoren die te maken hebben met centrale verwerkingsprocessen belangrijker worden.

BESLUIT

Dit denkkader kan onderzoek naar meer efficiënte behandelingsvormen stimuleren, ongeacht of een aandoening nu 'medisch verklaard' is of niet.

Het uiteindelijke doel van elke behandeling is immers het subjectief welbevinden van een patiënt te verbeteren en dit vergt

aandacht voor zowel perifere als centrale verwerkingsprocessen van lichamelijke informatie.

Literatuur

- 1 Kroenke K. Patients presenting with somatic complaints: epidemiology, psychiatric comorbidity and management. *Intl J Meth Psychiatric Res* 2003;12:34-43.
- 2 Nimnuan C, Hotopf M, Wessely S. Medically unexplained symptoms: how often and why are they missed? *Q J Med* 2000;93:21-8.
- 3 Creed F, Guthrie E, Fink P, et al. Is there a better term than "Medically unexplained symptoms"? *J Psychosom Res* 2010;68:5-8.
- 4 Faure C, Giquère L. Functional gastrointestinal disorders and visceral hypersensitivity in children and adolescents suffering from Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1569-74.
- 5 Janssens T, Verleden G, De Peuter S, Van Diest I, Van den Bergh O. Inaccurate perception of asthma symptoms: A cognitive-affective framework and implications for asthma treatment. *Clin Psychol Rev* 2009;29:317-27.
- 6 Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:655-66.
- 7 Critchley HD, Mathias CJ, Dolan RJ. Neuroanatomical basis for first and second-order representations of bodily states. *Nat Neurosci* 2001;4:207-12.
- 8 Herbert BM, Pollatos O, Flor H, Enck P, Schandry R. Cardiac awareness and autonomic cardiac reactivity during emotional picture viewing and mental stress. *Psychophysiology* 2010;47:342-54.
- 9 Mayer EA, Naliboff BD, Craig AD. Neuroimaging of the brain-gut axis: From basic understanding to treatment of functional GI disorders. *Gastroenterology* 2006;131:1925-42.
- 10 Bishop SJ. Trait anxiety and impoverished prefrontal control of attention. *Nat Neurosci* 2009;12:92-8.
- 11 Watson D, Pennebaker JW. Health complaints, stress, and distress: exploring the central role of negative affectivity. *Psychol Rev* 1989;96: 234-54.

- 12 Hariri AR. The neurobiology of individual differences in complex behavioral traits. *Ann Rev Neurosci* 2009;32:225-47.
- 13 Watson D, Clark LA. Negative affectivity: the disposition to experience aversive emotional states. *Psychol Bull* 1984;96:465-90.
- 14 Yiend J. The effects of emotion on attention: A review of attentional processing of emotional information. *Cognit Emot* 2010;24:3-47.
- 15 Van den Bergh O, Kempynck PJ, Van de Woestijne KP, Baeyens F, Eelen P. Respiratory learning and somatic complaints: A conditioning approach using CO₂-enriched air inhalation. *Behav Res Ther* 1995;33:517-27.
- 16 Van den Bergh O, Stegen K, Van de Woestijne KP. Learning to have psychosomatic complaints: conditioning of respiratory behavior and somatic complaints in psychosomatic patients. *Psychosom Med* 1997;59:13-23.
- 17 Van den Bergh O, Stegen K, Van de Woestijne KP. Memory effects on symptom reporting in a respiratory learning paradigm. *Health Psychol* 1998;17:241-8.
- 18 Bogaerts K, Notebaert K, Van Diest I, Devriese S, De Peuter S, Van den Bergh O. Accuracy of respiratory symptom perception in different affective contexts. *J Psychosom Res* 2005;58:537-43.
- 19 Bogaerts K, Millen A, Li W, et al. High symptom reporters are less interoceptively accurate in a symptom context. *J Psychosom Res* 2008;65:417-24.
- 20 Bogaerts K, Van Eylen L, Wan L, et al. Distorted symptom perception in patients with medically unexplained symptoms. *J Abnorm Psychol* 2010;119:226-34.
- 21 Bogaerts K, Janssens T, De Peuter S, Van Diest I, Van den Bergh O. Negative affective pictures can elicit physical symptoms in high habitual symptom reporters. *Psychol Health* 2010;25:685-98.
- 22 Bogaerts K, Hubin M, Van Diest I, et al. Hyperventilation in patients with chronic fatigue syndrome: the role of coping strategies. *Behav Res Ther* 2007;45:2679-90.
- 23 de Lange FP, Koers A, Kalkman JS, et al. Increase in prefrontal cortical volume following cognitive behavioural therapy in patients with chronic fatigue syndrome. *Brain* 2008;131:2172-80.
- 24 Jensen KB, Kosek E, Wicksell R, et al. Cognitive Behavioral Therapy increases pain-evoked activation of the prefrontal cortex in patients with fibromyalgia. *Pain* 2012;153:1495-1503.
- 25 Lackner JM, Coad ML, Mertz HR, et al. Cognitive therapy for irritable bowel syndrome is associated with reduced limbic activity, GI symptoms, and anxiety. *Behav Res Ther* 2006;44:621-38.
- 26 www.ggzrichtlijnen.nl
- 27 Van Diest I, De Peuter S, Eertmans A, et al. Negative affectivity and enhanced symptom reports: differentiating between symptoms in men and women. *Soc Sci Med* 2005;61:1835-45.
- 28 Rief W, Broadbent E. Explaining medically unexplained symptoms – models and mechanisms. *Clin Psychol Rev* 2007;27:821-41.

PICO

VERLAAGT MELK HET RISICO OP FRACTUREN?

Wat is de evidence?

GE. BEKKERING, H. VAN BRABANDT

SAMENVATTING

Deze PICO zoekt een antwoord op de vraag of het drinken van melk (of het consumeren van calciumrijke producten zoals melk) het fractuurrisico verlaagt. Hiervoor werden verschillende bronnen onderzocht. De resultaten blijven evenwel controversieel.

GE. Bekkering en H. Van Brabant zijn verbonden aan het Centrum voor Evidence-Based Medicine (CEBAM).

Correspondentie: trudy.bekkering@cebam.be

Belangenvermenging: geen

Bekkering GE, Van Brabant H. Verlaagt melk het risico op fracturen? Wat is de evidence? Huisarts Nu 2014;43:218-20.

INLEIDING

Deze PICO betreft een epidemiologische vraag of het drinken van melk (of het consumeren van calciumrijke producten zoals melk) het fractuurrisico verlaagt.

CASUS

Mevrouw Peeters komt met haar tienerdochter op raadpleging. De dochter weigert sinds enkele weken nog melk of melkproducten te gebruiken omdat ze op internet heeft gelezen dat melk niet goed is voor mensen. Omdat mevrouw Peeters altijd heeft gehoord dat je melk moet drinken voor sterke botten, wil ze hierover uw advies voor haar dochter maar ook voor zichzelf.

PICO

P (patiënt): algemene bevolking (en subgroepen in functie van geslacht en leeftijd)

I (interventie): melk (bv. een glas per dag) of melkproducten consumeren

C (controle): geen of weinig melk (bv. een glas per dag) of melkproducten consumeren

O (outcome): fractuurrisico

BRONNEN

Voor onze zoekopdracht gebruikten we de zoektermen: melk, calcium, fracturen. We selecteerden materiaal dat handelt over de consumptie van melk of andere calciumrijke voedingsproducten en het latere risico op fracturen in de algemene bevolking.

We excludeerden studies over proteïne, calciumsupplementen en studies die alleen proxy uitkomstmaten zoals botmineraaldichtheid evalueren.

Richtlijnen

We vonden twee Nederlandstalige richtlijnen.

De richtlijn 'Letzels ten gevolge van vallen bij 65-plussers' van Domus Medica gaf geen antwoord op onze vraag.¹

De tweede richtlijn, 'Fractuurpreventie' van het Nederlands Huisartsen Genootschap, gericht op patiënten ouder dan 50 jaar met een fractuur, beveelt het volgende aan: 'Om een (volgende) fractuur te voorkomen wordt bij alle patiënten